

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	
International application No. PCT/EP99/09296	Applicant's or agent's file reference 1998/F143 PCT
International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)	Priority date (day/month/year) 28 December 1998 (28.12.98)
Applicant BENGGS, Holger et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

16 May 2000 (16.05.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer S. Mafia Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
Luderschmidt, Schüler & Partner
John F. Kennedy Strasse 4
Postfach 39 29
D-65029 Wiesbaden
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 10 January 2001 (10.01.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1998/F143 PCT	
International application No. PCT/EP99/09296	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input checked="" type="checkbox"/> the agent
<input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address LUDERSCHMIDT, Wolfgang Luderschmidt, Schüler & Partner John F. Kennedy Strasse 4 Postfach 39 29 D-65029 Wiesbaden Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address
<input type="checkbox"/> the nationality	<input type="checkbox"/> the residence	
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. +49(0)611-77 8 440	
	Facsimile No. +49(0)611-77 8 4477	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: An agent has been appointed. All correspondence should be sent to him.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer V. Gross Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
Luderschmidt, Schüler & Partner
John F. Kennedy Strasse 4
Postfach 39 29
D-65029 Wiesbaden
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 28 March 2001 (28.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1998/F143 PCT	
International application No. PCT/EP99/09296	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address AXIVA GMBH D-65926 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address CELANESE VENTURES GMBH 65926 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Peggy Steunenberg Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

P/ENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AXIVA GMBH
Patente, Industriepark Höchst
Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 25 September 2000 (25.09.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1999/F143 PCT	
International application No. PCT/EP99/09296	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG D-65926 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 069-305-4305	
	Facsimile No. 069-35-16350	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address AXIVA GMBH D-65926 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 069-305-4305	
	Facsimile No. 069-35-16350	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The address for correspondence has changed as indicated in the addressee box.		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N. Lindner
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1998/F143 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/09296	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)	Priority date (day/month/year) 28 December 1998 (28.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/16		
Applicant CELANESE VENTURES GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 16 May 2000 (16.05.00)	Date of completion of this report 07 December 2000 (07.12.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09296

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-25, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-12, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09296

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 12

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See The Supplemental Box

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/09296

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

**Non-establishment of opinion with regard to novelty,
inventive step and industrial applicability**

This Authority is of the opinion that Claim 12 relates to a subject matter which falls under PCT Rule 67.1(iv).

Consequently, no opinion was established with regard to the industrial applicability of the subject matter of this claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/09296

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claim 12 in its present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

NOVELTY (PCT Article 33(2)):

Oral hygiene products containing as a component **spherical microparticles** which consist of at least one water-insoluble linear **polyglucan** are not known from the prior art cited in the international search report. The same applies to the use of the above-mentioned microparticles in dental hygiene products. The subjects of Claims 1 - 12 are therefore novel.

.../...

(Continuation of V.2)

INVENTIVE STEP (PCT Article 33(3)):

The document GB-A-2 286 530 is regarded as the closest prior art. It differs from the application in that the cosmetic composition contains β -1,3-glucan but not in the form of spherical particles. The technical problem was to provide alternative (improved) oral hygiene products based on polyglucans. This problem was solved by the oral hygiene products which contain spherical microparticles consisting of polyglucan. This solution is non-obvious for a person skilled in the art, because there is no hint whatsoever to be found in the prior art of the use of polyglucan microparticles as oral hygiene products. The other documents (all A documents) disclose the use of polyglucan microparticles (polysaccharides) in general in cosmetics and in pharmacy. The corresponding use (Claim 12) is considered to be non-obvious on the same grounds. For this reason, the subjects of Claims 1 - 12 involve an inventive step.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 11 DEC 2000

WIPO PCT


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1998/F143 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09296	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 28/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/16		
Anmelder AXIVA GMBH & AL.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.12.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Paloniemi Legland, R Tel. Nr. +49 89 2399 7315



I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen Behörde in der Sprache: , zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, dass das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, dass die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 12.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09296

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Der Anspruch 12 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruches kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruches 12 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

NEUHEIT (Art. 33(2) PCT):

Mundpflegemittel, die als Bestandteil **sphärische Mikropartikel** enthalten, die aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen **Polyglucan** bestehen, sind aus dem Stand der Technik, zitiert in dem Internationalen Reserchenbericht, nicht bekannt. Das gleiche gilt für die Verwendung von obigen Mikropartikeln in Zahnpflegemitteln. Der Gegenstand der Ansprüche 1-12 ist somit neu.

ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT (Art. 33(3) PCT):

Dokument GB-A-2 286 530 wird als nächster Stand der Technik betrachtet. Es unterscheidet sich von der Anmeldung dadurch, dass die kosmetische Zusammensetzung β -1,3-glucan beinhaltet, nicht aber in Form von sphärischen Mikropartikeln. Die technische Aufgabe war alternative (verbesserte) Mundpflegemittel auf Basis von Polyglucanen zur Verfügung stellen. Diese Aufgabe wurde durch die Mundpflegemittel, die als Bestandteil sphärische Mikropartikel, die aus Polyglucan bestehen, gelöst. Diese Lösung ist für den Fachmann nicht-naheliegend, da es im Stand der Technik keinerlei Hinweis auf die Verwendung von Mikropartikeln aus Polyglucan gerade als Mundpflegemittel zu entnehmen ist. Die sonstigen Dokumente (alle A-Dokumente) offenbaren die Verwendung von Mikropartikeln aus Polyglucanen (Polysacchariden) allgemein in der Kosmetik und der Pharmazie. Die entsprechende Verwendung (Anspruch 12) gilt aus dem gleichen Argument als nicht-naheliegend. Aus diesem Grund beruht der Gegenstand der Ansprüche 1-12 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

PCTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :

A61K 7/16

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38643

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

6. Juli 2000 (06.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09296

(22) Internationales Anmeldedatum: 30. November 1999
(30.11.99)(30) Prioritätsdaten:
198 60 373.8 28. Dezember 1998 (28.12.98) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS
RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG
[DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENGS, Holger [DE/DE];
Bindingstrasse 3, D-60598 Frankfurt am Main (DE).
SCHUTH, Silke [DE/DE]; Hauptstrasse 30, D-56412
Ruppach-Goldhausen (DE). GRANDE, Jürgen [DE/DE];
Am Hübenbusch 36, D-65812 Bad Soden (DE). BÖHM,
Gitta [DE/DE]; Im Burgfeld 243, D-60439 Frankfurt am
Main (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HR, HU, JP, NO, PL,
US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ORAL HYGIENE PRODUCT CONTAINING SPHERICAL MICROPARTICLES ON THE BASIS OF LINEAR WA-
TER-INSOLUBLE POLYGLUCANS(54) Bezeichnung: MUNDPFLEGEMITTEL, ENTHALTEND SPHÄRISCHE MIKROPARTIKEL AUF BASIS LINEARER
WASSERUNLÖSLICHER POLYGLUCANE

(57) Abstract

The present invention relates to oral hygiene products containing spherical microparticles as the essential component. Said microparticles consist entirely or partially of at least one water-insoluble linear polyglucan.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Mundpflegemittel, die als wesentlichen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthalten, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Mundpflegemittel enthaltend sphärische Mikropartikel auf Basis linearer wasserunlöslicher Polyglucane

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mundpflegemittel, das als essentiellen Bestandteil sphärische Mikropartikel auf Basis linearer wasserunlöslicher Polyglucane enthält.

10

Die Verwendung von Polyglucanen in Mundpflegemittel, insbesondere Zahnpasta und Kaugummis für die Zahnhygiene, ist seit langem bekannt.

15

Polyglucane sind jedoch eine sehr heterogene Verbindungsklasse, deren einzelne Vertreter die unterschiedlichsten Eigenschaften aufweisen. Ein bekanntes in der Natur weit verbreitetes Beispiel für Polyglucan ist Stärke. Stärke besteht aus zwei verschiedenen Polyglucanen, Amylose und Amylopektin, deren Anteil je nach Herkunft der Stärke stark variiert.

20

Amylose ist ein wasserlösliches lineares 1,4-verknüpftes Poly- α -glucan mit einem Molekulargewicht von etwa 50.000 bis 150.000, Amylopektin dagegen ist wasserunlöslich und hat eine hochverzweigte Struktur mit 1,4 und 1,6 Verknüpfungen mit einem Molekulargewicht von 300.000 bis 2.000.000.

Ein weiteres häufiges Polyglucan ist Cellulose, die wasserunlöslich und im Gegensatz zu Stärke β -1,4 verknüpft ist.

25

Stärke sowie deren Bestandteile werden in Mundpflegemitteln unter anderem als Gelierungsmittel, Füllstoff, Verdickungsmittel oder Bindemittel eingesetzt.

30

Beispielsweise ist in der EP-B-0 502 895 ein Verdickungsmittel für Zahnpasten beschrieben, das neben einer linearen polymeren Nichtstärkeverbindung wie Cellulose und deren Derivate, z.B. Carboxymethyl- oder Hydroxyethylcellulose, eine verzweigte Stärke enthält. Verzweigte Stärke bedeutet hierbei eine Stärke, die wenigstens zu 70 % aus verzweigten Polyglucanen besteht und vorzugsweise ein Molekulargewicht von 1.000.000 bis 2.000.000 hat.

Es ist bekannt, Stärke oder deren Polyglucanbestandteile zur Erzielung bestimmter Eigenschaften zu derivatisieren.

5 So betrifft das US-Patent 5,009,882 die Verwendung einer carboxylierten Stärke in Mundpflegemitteln wie Zahnpasten oder Mundwässer zur Verhinderung der Plaquebildung. Das hier beschriebene Stärkemolekül setzt sich aus nicht carboxylierten Glucanblöcken und carboxylierten Glucanblöcken mit einem Carboxylierungsgrad von 1 bis 3 zusammen, wobei die Carboxylierung unter Ringöffnung der Glucaneinheit erfolgt.

10 In der EP-A-0 673 605 ist eine partikuläre Matrix als Träger für einen Aromastoff wie Zitronenöl vorgeschlagen mit dem die Lagerstabilität des Aromastoffes z.B. in Zahnpasten und Kaugummis für die Mundhygiene, verbessert werden soll. Die Matrix besteht aus einer Mischung aus einem hydrierten Stärkehydrolysat und
15 Maltodextrose, wobei das hydrolysierte Stärkehydrolysat ein Polyol mit einem Polymerisationsgrad von maximal 4 ist, dessen eine endständige Glucaneinheit hydrolytisch geöffnet ist.

20 Obwohl bereits eine Vielzahl unterschiedlicher Mundpflegemittel zur Verfügung steht, ist die Entwicklung neuer verbesserter Produkte von großer Bedeutung, da immer noch der wirksamste Schutz gegen Karies und Parodontose eine sorgfältige Zahnpflege mit geeigneten Mitteln ist.

25 So sollten Zahnreinigungsmittel wie Zahnpasten, Zahnpulver und Kaugummis, schonend reinigen ohne abrasiv zu wirken, um den Zahnschmelz zu schützen. Dies setzt voraus, daß in diesen Mitteln keine Komponenten enthalten sind, die abrasiv wirken können.

30 Zur Verbesserung der pflegenden Eigenschaften werden Mundpflegemittel häufig die unterschiedlichsten Wirkstoffe zugesetzt. Damit diese Wirkstoffe voll wirksam werden können, ist es von Vorteil, diese in eine geeignete Matrix einzubringen, die eine optimale Freisetzung am Zielort sicherstellt.

Ganz allgemein sollten derartige Mittel auch über einen längeren Lagerzeitraum ihre Konsistenz und Wirksamkeit beibehalten.

Wesentlich für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel ist die Verwendung von sphärischen Mikropartikeln, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

5 Für die vorliegende Erfindung bedeutet Mundpflegemittel sowohl Mittel, die entweder allein der Reinigung der Mundhöhle dienen und somit den Kosmetika zuzurechnen sind, als auch Mittel, die aufgrund zusätzlicher Wirkstoffe mit spezifischen vorbeugenden und heilenden Eigenschaften zugleich noch therapeutische Zwecke verfolgen und daher als Arzneimittel anzusehen sind.

10

Beispiele für Mundpflegemittel sind Mundwässer, Mundpulver, Mundpillen, Mundsprays, Gebiß-, Prothesen- und Zahnpflegemittel wie Zahnpasten, Zahngele, Zahnreinigungspulver und Kaugummis zur Verbesserung der Mundhygiene, aber auch Plaqueanfärbetabletten zur Sichtbarmachung von Zahnbelägen, z. B. als

15

Die erfindungsgemäß in Mundpflegemittel verwendeten Mikropartikel zeichnen sich insbesondere durch ihre Multifunktionalität aus und können für eine Vielzahl von unterschiedlichsten Anwendungen eingesetzt und angepaßt werden, so daß mit ihnen gezielt Mundpflegemittel für die unterschiedlichsten Anwendungszwecke erhalten werden können.

20

So können die Mikropartikel ganz allgemein die bisher in Mundpflegemitteln verwendeten herkömmlichen Polyglucane ersetzen und deren Funktion als Verdickungsmittel, Bindemittel, Füllstoff oder Gelierungsmittel übernehmen.

25

Weiter besitzen sie eine hervorragende Reinigungs- und Polierwirkung und eignen sich daher besonders gut als Putz- und Poliermittel, z. B. für die mechanische Zahn-, Gebiß- und Prothesenreinigung.

30

Die erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikel besitzen neben ihrer regelmäßigen sphärischen Gestalt eine sehr gute Dispergierbarkeit.

Es hat sich gezeigt, daß sie auch ohne Zusatz weiterer Hilfsmittel wie Dispergierhilfsmitteln eine stabile Dispersion ausbilden können, die selbst über einen längeren Zeitraum stabil bleibt.

5 So können sie z. B. stabile Emulsionen, Aerosole oder Suspensionen ausbilden. Diese Eigenschaft ist von besonderer Bedeutung für die Herstellung geeigneter Formulierungen für Mundpflegemittel, da häufig auf den Zusatz von Dispergierhilfsmitteln verzichtet werden kann oder die Menge an Dispergierhilfsmittel verringert werden kann, wodurch die Herstellung vereinfacht und verbilligt werden
10 kann.

Besondere Bedeutung für die Zahnhygiene haben Zahnpasten, in transparenter Form als Gel bezeichnet, die durch ihren Gehalt an Putz- und Polierkörpern sowie oberflächenaktiven Substanzen die plaqueentfernende Wirkung von Zahnbürsten
15 optimieren und gegebenenfalls dem Schutz von Zahn und Zahnhalteapparat dienende Wirkstoffe wie Fluoride aufbringen.

Aufgrund ihrer gleichförmigen sphärischen Gestalt mit keinen oder nur geringfügigen Oberflächenrauigkeiten ohne große Unregelmäßigkeiten wie Vorsprünge, Ecken
20 oder Kanten, wirken die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel nicht abrasiv und können daher vorteilhaft in Zahnpflegemittel eingesetzt werden.

Zusätzlich stellen die Mikropartikel ein ausgezeichnetes Trägermaterial für Wirkstoffe, wie heilende oder pflegende Substanzen, Aromastoffe etc. dar.
25

Der Wirkstoff kann hierzu den für die Herstellung der Mikropartikel verwendeten Ausgangsverbindungen zugesetzt werden, so daß die Mikropartikel aus einer Mischung aus Ausgangsverbindung und Wirkstoff vorliegen.

30 Der Wirkstoff kann in den Mikropartikeln verkapselt vorliegen, wobei übliche Verkapselungstechniken eingesetzt werden können. Geeignete Beispiele sind Emulsionsverfahren oder Sprühtrocknungsverfahren. Dabei fallen unter den letzten Begriff auch Sprühverfahren, bei denen die Partikel im Wirbelbett oder analogen Verfahren mit einer Lösung des Wirkstoffs besprüht werden.

Weiter kann der Wirkstoff auf der Mikropartikeloberfläche absorbiert und/oder adsorbiert vorliegen, indem z. B. der Wirkstoff und die Mikropartikel in einem geeigneten Medium suspendiert, bis zur Gleichgewichtseinstellung stehengelassen und anschließend die mit Wirkstoff beladenen Partikel abgetrennt werden.

Bei Bedarf können die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel zur kontrollierten Wirkstoffabgabe ausgestaltet werden.

Unter kontrollierter Wirkstoffabgabe wird verstanden, daß der Wirkstoff nicht sofort und auf einmal freigesetzt wird, sondern daß die Freisetzung über einen bestimmten Zeitraum und/oder nach Ablauf einer bestimmten Zeitperiode erfolgt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit kann beliebig in Abhängigkeit des erwünschten Verwendungszwecks gewählt werden. Sie kann über den Zeitraum konstant sein, oder sie kann zu Beginn groß sein, gefolgt von einer langsamen Freisetzung.

Kontrollierte Wirkstoffabgabe kann z. B. von Vorteil für Gebiß- und Prothesenreinigungsmittel sein, die über einen längeren Zeitraum auf das Gebiß oder die Prothese einwirken, für Kaugummis, um eine gleichmäßige Wirkung und langdauernden Geschmack zu erzielen, oder für die gezielte lokale Verabreichung in der Mundhöhle, im Rachen, an den Zähnen, usw., die auch unter den Begriffen „mucosale“ oder „buccale“ Anwendungen zusammengefaßt werden können, z.B. auch in Form von sogenannten Drug Delivery Systemen.

Es versteht sich, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit und die Abbaugeschwindigkeit der Mikropartikel stark von der Art der Ausgangsmaterialien des eingesetzten Wirkstoffs, der Partikelgröße und dem Herstellverfahren abhängen. Je nach Bedarf kann der Fachmann durch einfache routinemäßige Variationen dieser Parameter ein für seinen speziellen Verwendungszweck maßgeschneidertes System erzeugen.

Eine ausführliche Beschreibung der Verwendung der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel als Mittel zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen gibt die nicht-veröffentlichte deutsche Anmeldung der Anmelderin mit dem amtlichen Aktenzeichen 198 16 070.4 „Retardtablette, hergestellt aus linearen

wasserunlöslichen Polysacchariden“, auf die hier in diesen Zusammenhang ausdrücklich verwiesen wird.

5 Aufgrund ihrer guten Dispergierbarkeit und Eignung als Trägermaterial können mit den erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikeln vorteilhaft Mundsprays auf Aerosolbasis erhalten werden.

10 Unter sphärischen Mikropartikeln sind Mikropartikel zu verstehen, die annähernd Kugelform besitzen. Bei Beschreibung einer Kugel durch von einem gemeinsamen Ursprung ausgehende, in den Raum gerichtete Achsen gleicher Länge, die den Radius der Kugel in alle Raumrichtungen definieren, ist für die sphärischen Partikel eine Abweichung der Achsenlängen vom Idealzustand der Kugel von 1 % bis 40 % möglich. Bevorzugt beträgt die Abweichung 25 % oder weniger, besonders bevorzugt 15 % oder weniger.

15 Die Mikropartikel können einen mittleren Durchmesser D_n (Zahlenmittelwert) von 1 nm bis 100 μm , vorzugsweise von 100 nm bis 15 μm , und besonders bevorzugt von 300 nm bis 3 μm aufweisen.

20 Es versteht sich, daß je nach Art des Mundpflegemittels der mittlere Durchmesser variieren kann.

Für die Anwendung in Mundpflegemittel besonder geeignet sind kleine Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 15 μm oder weniger.

25 Die Oberfläche der sphärischen Partikel kann makroskopisch mit einer Himbeere verglichen werden, wobei die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche, wie Eindellungen oder Einschnitte, maximal 20 %, vorzugsweise 10 %, des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.

30 Die spezifische Oberfläche der Mikropartikel beträgt im allgemeinen von 1 m^2/g bis 100 m^2/g , vorzugsweise 1,5 m^2/g bis 20 m^2/g und besonders bevorzugt 3 m^2/g bis 10 m^2/g .

Weiter zeigen die erfindungsgemäß eingesetzten Partikel vorzugsweise eine Dispersität $D = \text{Gewichtsmittelwert des Durchmessers } (d_w) / \text{Zahlenmittelwert des Durchmessers } (d_n)$ von 1,0 bis 10,0, insbesondere von 1,5 bis 5,0 und besonders bevorzugt von 2,0 bis 3,0.

5

Die hier benutzten Mittelwerte sind wie folgt definiert:

$d_n = \text{Summe } n_i \times d_i / \text{Summe } n_i = \text{Zahlenmittelwert}$

$d_w = \text{Summe } n_i \times d_i^2 / \text{Summe } n_i \times d_i = \text{Gewichtsmittelwert}$

10

$n_i = \text{Anzahl der Partikel mit Durchmesser } d_i,$

$d_i = \text{ein bestimmter Durchmesser,}$

$i = \text{fortlaufender Parameter.}$

15

In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff Gewicht ein gewichtetes Mittel, wodurch die größeren Durchmesser einen höheren Stellenwert erhalten.

20

Für die vorliegende Erfindung können auch Mikropartikel eingesetzt werden, deren Oberfläche modifiziert worden ist, beispielsweise durch Derivatisierung von funktionellen Gruppen wie den Hydroxylgruppen der Polyglucan Ausgangsverbindung.

25

Lineare wasserunlösliche Polyglucane im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Polysaccharide, die aus Glucanen als monomeren Bausteinen derart aufgebaut sind, daß die einzelnen Bausteine stets in der gleichen Art miteinander verknüpft sind. Jede so definierte Grundeinheit oder Baustein hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon ausgenommen sind lediglich die beiden Grundeinheiten, die den Anfang bzw. das Ende des Polysaccharids bilden. Diese haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer und bilden die Endgruppen des linearen Polyglucans.

30

Besitzt die Grundeinheit drei oder mehr Verknüpfungen, wird von Verzweigung gesprochen. Dabei ergibt sich aus der Anzahl der Hydroxylgruppen pro 100

Grundeinheiten, die nicht am Aufbau des linearen Polymerrückgrats beteiligt sind und die Verzweigungen ausbilden, der sogenannte Verzweigungsgrad.

5 Erfindungsgemäß weisen die linearen wasserunlöslichen Polyglucane einen Verzweigungsgrad von maximal 8 % auf, d.h. sie haben maximal 8 Verzweigungen auf 100 Grundeinheiten. Vorzugsweise ist der Verzweigungsgrad kleiner 4 % und insbesondere maximal 2,5 %.

10 Besonders bevorzugt sind Polyglucane deren Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 4 %, vorzugsweise maximal 2 % und insbesondere maximal 0,5 %, und in den anderen Positionen, z. B. in 2- bzw. 3-Position, vorzugsweise jeweils maximal 2 % und insbesondere 1 % ist.

Besonders bevorzugt sind auch Polyglucane mit einer Verzweigung in 6-Position von kleiner 0,5 %.

15 Für die Erfindung sind insbesondere Polyglucane geeignet, die keine Verzweigungen aufweisen, bzw. deren Verzweigungsgrad so minimal ist, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist

20 Beispiele für bevorzugte wasserunlösliche lineare Polyglucane sind lineare Poly-D-glucane, wobei die Art der Verknüpfung unwesentlich ist, solange Linearität im Sinne der Erfindung vorliegt. Beispiele sind Poly-alpha-D-glucane, insbesondere Poly(1,4-alpha-D-Glucan), und Poly(1,3-beta-D-Glucane)

25 Für die vorliegende Erfindung beziehen sich die Präfixe "alpha", "beta" oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrat ausbilden und nicht auf die Verzweigungen.

30 Unter dem Begriff "wasserunlösliches Polyglucan" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag, Frankfurt, Auflage, 1987) entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien "wenig lösliche", "schwer lösliche", "sehr schwer lösliche" bzw. "praktisch unlösliche" Verbindungen fallen.

Im Fall der erfindungsgemäß verwendeten Polyglucane bedeutet dies, daß mindestens 98 % der eingesetzten Menge, insbesondere mindestens 99,5 %, unter Normalbedingungen ($T = 25\text{ °C} \pm 20\text{ %}$, $p = 101325\text{ Pascal} \pm 20\text{ %}$) in Wasser unlöslich ist (entsprechend den Klassen 4 bzw. 5).

Für die vorliegende Erfindung sind schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, insbesondere sehr schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, bevorzugt.

"Sehr schwer löslich" entsprechend Klasse 6 kann durch folgende Versuchsbeschreibung veranschaulicht werden:

Ein Gramm des zu untersuchenden Polyglucans werden in 1 l entionisierten Wasser auf 130 °C unter einem Druck von 1 bar erhitzt. Die entstehende Lösung bleibt nur kurzzeitig über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Abtrennung mittels Zentrifugation können unter Berücksichtigung der experimentellen Verluste mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Polyglucane können beliebigen Ursprungs sein, solange die vorstehend angegebenen Bedingungen in bezug auf die Begriffe "linear" und "wasserunlöslich" erfüllt sind.

Sie können natürlich oder auf biotechnischen Wege gewonnen sein.

Beispielsweise können sie aus natürlichen pflanzlichen oder tierischen Quellen durch Isolierung und/oder Aufreinigung erhalten werden.

Es können auch Quellen zum Einsatz kommen, die gentechnisch derart manipuliert worden sind, daß sie im Vergleich zu der unmanipulierten Quelle einen höheren Anteil an nicht oder vergleichsweise geringfügig verzweigten Polyglucanen enthalten.

Sie können auch durch enzymatische oder chemische Entzweigung aus nicht-linearen Polyglucanen hergestellt worden sein.

Dabei können nicht-lineare Polyglucane, die Verzweigungen enthalten, derart mit einem Enzym behandelt werden, daß es zur Spaltung der Verzweigungen kommt, so daß nach ihrer Abtrennung lineare Polyglucane vorliegen. Bei diesen Enzymen kann es sich beispielsweise um Amylasen, iso-Amylasen, Gluconohydrolasen, Cyclomaltodextrin-glucanotransferasen oder Pullulanasen handeln.

Biotechnische Methoden umfassen biokatalytische, auch biotransformatorische, oder fermentative Prozesse.

Lineare Polyglucane hergestellt durch Biokatalyse (auch: Biotransformation) im Rahmen dieser Erfindung bedeutet, daß das lineare Polyglucan durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z.B. von Mono- und/oder Disacchariden, hergestellt wird, indem ein sogenannter Biokatalysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vitro Biokatalyse“.

Lineare Polyglucane aus Fermentationen sind im Sprachgebrauch der Erfindung lineare Polyglucane, die durch fermentative Prozesse unter der Verwendung in der Natur vorkommende Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten oder unter der Verwendung von in der Natur nicht vorkommender Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden allgemeiner Definition modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vivo Biokatalyse“.

Beispiele für derartige Mikroorganismen sind *Piichia pastoris*, *Trichoderma Reesei*, *Straphylokkus Carnosus*, *Escherichia Coli* oder *Aspergillus Niger*.

Vorteilhafte Verfahren für die biotechnische Gewinnung sind z. B. in der WO 95/31553 oder der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung der Anmelderin mit amtlichen Aktenzeichen 198 27 978.5 beschrieben.

Gemäß der WO 95/31553 werden Amylosucrasen zur Herstellung von linearen wasserunlöslichen Polyglucanen wie Poly-1,4- α -D-glucan mittels eines biokatalytischen Verfahrens verwendet.

Weitere geeignete Enzyme sind Polysaccharidsynthasen, Stärkesynthasen, Glycoltransferasen, 1,4- α -D-Glucantransferasen, Glykogensynthasen oder auch Phosphorylasen.

Es können auch modifizierte wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt werden, wobei die Polyglucane beispielsweise durch Veresterung und/oder Veretherung in einer oder mehreren nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten Positionen chemisch modifiziert worden sein können. Im Fall der bevorzugten 1,4 verknüpften Polyglucane kann die Modifizierung in 2-, 3- und/oder 6-Position erfolgen.

Modifikation im Sinne der Erfindung bedeutet, daß die vorhandenen Hydroxylgruppen, die nicht an der Verknüpfung beteiligt sind, chemisch verändert werden. Dies schließt eine Ringöffnung der Glucaneinheiten aus wie sie z.B. bei der oxidativen Carboxylierung oder der Hydrolyse erfolgt. Maßnahmen für derartige Modifizierungen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

So können lineare Polyglucane wie Pullulane, die an sich wasserlöslich sind, durch Modifizierung wasserunlöslich gemacht werden.

Für die vorliegende Erfindung werden bevorzugt wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt, die in einem biotechnischen, insbesondere in einem biokatalytischen oder einem fermentativen, Prozeß hergestellt worden sind, wobei biokatalytisch hergestelltes Polyglucan besonders bevorzugt ist.

Im Gegensatz zu Polyglucanen, die aus natürlichen Quellen, wie Pflanzen, isoliert werden, weisen die hierbei erhaltenen linearen wasserunlöslichen Polyglucane ein besonders homogenes Eigenschaftsprofil auf, z. B. in bezug auf die Molekulargewichtsverteilung, sie enthalten keine oder allenfalls nur in sehr geringen Mengen unerwünschte Nebenprodukte, die aufwendig abgetrennt werden müssen

oder allergene Reaktionen auslösen könnten, und lassen sich exakt spezifiziert auf einfache Weise reproduzieren.

5 Zwar können auch mit der chemischen oder enzymatischen Entzweigung vergleichsweise homogene Produkte erhalten werden. Jedoch verbleibt in vielen Fällen ein Rest an nicht oder nur unzureichend entzweigten Ausgangsmaterial, das nur schwer abgetrennt werden kann.

10 Biotechnische und insbesondere biokatalytische Methoden haben den Vorteil, daß direkt wasserunlösliche lineare Polyglucane erhalten werden können, wie z. B. die bevorzugten Poly-1,4- α -D-glucane, die keine Verzweigungen enthalten, bzw. deren Verzweigungsgrad unterhalb der Nachweisgrenze herkömmlicher analytischer Methoden liegt.

15 Weiter können die Polyglucane in Form sogenannter alpha-amylaseresistenter Polyglucane eingesetzt werden wie sie am Beispiel von Poly-1,4- α -D-glucan in der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit amtlichen Aktenzeichen 198 30 618.0 der Anmelderin beschrieben sind.

20 Alpha-amylaseresistente Polyglucane können durch Herstellung einer Suspension oder Dispersion aus wasserunlöslichen Polyglucanen und Wasser, Erwärmen der Suspension oder Dispersion auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 100 °C, Abkühlenlassen der erhaltenen kleisterartigen Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 50 °C bis an den Gefrierpunkt, vorzugsweise 35 bis 15 °C, 27 bis 22 °C,
25 16 bis 0 °C oder 6 bis 2°C, über einen Zeitraum von 1 bis 72 h, vorzugsweise 1 bis 36 h und insbesondere 15 bis 30 h und Retrogradation der kleisterartigen Mischung bei einer gegenüber der Temperatur der erwärmten kleisterartigen Mischung erniedrigten Temperatur in einem Temperaturbereich von 90 bis 4 °C sowie gegebenenfalls Trocknung oder Entwässerung des erhaltenen Produktes,
30 erhaltenen werden.

Das Polyglucan kann auch als thermoplastisches Polyglucan eingesetzt werden, das erhältlich ist durch Aufschmelzen von linearem wasserunlöslichen Polyglucan und

Hinzufügen von mindestens 20 Gew.%, vorzugsweise mindestens 30 Gew.%, eines Weichmachers wie Sorbitol, Glycerin, deren Kondensationsprodukte und Oligomere, DMSO, Bernsteinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Apfelsäure, Weinsäure etc. bei ca. 170 °C.

5 Eine Beschreibung von geeigneten Maßnahmen und Eigenschaften von thermoplastischen Polyglucanen am Beispiel des bevorzugten linearen wasserunlöslichen Poly(1,4- α -D-Glucan)s gibt die nicht vorveröffentlichte deutsche Patentanmeldung der Anmelderin mit amtlichen Aktenzeichen 198 30 618.0, auf die hierfür ausdrücklich bezug genommen wird.

10 Die Molekulargewichte M_w (Gewichtsmittel, bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie im Vergleich zu einer Eichung mit Pullulanstandard) der erfindungsgemäß verwendeten linearen Polyglucane können in einem weiten Bereich von $0,75 \times 10^2$ g/mol bis 10^7 g/mol variieren. Bevorzugt liegt das Molekulargewicht M_w in einem Bereich von 10^3 g/mol bis 10^6 g/mol und
15 besonders bevorzugt von 10^3 g/mol bis 10^5 g/mol. Ein weiterer vorteilhafter Bereich ist von 2×10^3 bis 8×10^3 . Entsprechende Bereiche gelten für das bevorzugt eingesetzte Poly-1,4-D-glucan.

20 Die Molekulargewichtsverteilung bzw. Polydispersität M_w/M_n kann ebenfalls in weiten Bereichen je nach Herstellungsverfahren des Polyglucans variieren. Bevorzugte Werte sind von 1,01 bis 50, insbesondere von 1,01 bis 15, wobei kleine Polydispersitätswerte besonders bevorzugt sind, z.B. von 1,01 bis 2,5. Dabei nimmt die Polydispersität mit einer bimodalen Verteilung der Molekulargewichte zu.

25 Für die Herstellung der Mikropartikel kann ein einziges Polyglucan, insbesondere Poly-1,4-D-glucan und ganz besonders Poly-1,4- α -D-glucan oder Mischungen aus zwei oder mehreren Vertretern verwendet werden.

30 In einer weiteren Ausführungsform kann ein wasserunlösliches verzweigtes Polysaccharid, vorzugsweise ein Polyglucan, insbesondere ein Poly-1,4- α -D-glucan, oder ein Poly-1,3- β -D-glucan, zugesetzt werden.
Es können auch Gemische aus zwei oder mehreren verzweigten Polysacchariden zugegeben werden.

Die verzweigten Polysaccharide können beliebigen Ursprungs sein. In diesem Zusammenhang wird auf die diesbezüglichen Erläuterungen für die linearen wasserunlöslichen Polyglucane verwiesen. Bevorzugte Quellen sind Stärke und Stärkeanaloga wie Glykogen. Falls erforderlich, kann in den verzweigten Polysacchariden der Anteil an linearen Strukturen durch geeignete Anreicherungsverfahren erhöht werden.

Für die Wasserunlöslichkeit gelten die gleichen Angaben wie für das lineare wasserunlösliche Polyglucan. Das Molekulargewicht kann für die verzweigten Polysaccharide auch höher liegen, z. B. Werte bis vorzugsweise 10^9 g/mol und mehr aufweisen.

Es können auch andere Polymere, insbesondere biokompatible oder bioabbaubare Polymere, beigemischt werden. Dabei hängt die Menge des oder der anderen Polymeren, die beigemischt werden, ohne daß die sphärische Gestalt und/oder sonstige Eigenschaften der herzustellenden Mikropartikel verändert werden, stets von dem zugesetzten Polymer ab.

Zur Sicherstellung der gewünschten Eigenschaften der Mikropartikel sollte der Anteil an linearen wasserunlöslichen Polyglucan mindestens 70 Gew.%, insbesondere 80 Gew.% und vorzugsweise 90 Gew.%, bezogen auf den Gesamtgehalt an linearem wasserunlöslichen Polyglucan inkl. ggf. verzweigtes Polysaccharid und gegebenenfalls weitere Polymere, betragen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform bestehen die Mikropartikel zu 100 Gew.% aus linearem wasserunlöslichen Polyglucan, insbesondere linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- α -D-glucan, das vorzugsweise biokatalytisch erhalten worden ist.

Beispiele für Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel sind der Fällprozeß oder Sprühtrocknungsverfahren.

Die Herstellung der sphärischen Mikropartikel kann durch Lösen des wasserunlöslichen linearen Polyglucans oder einer Mischung von mehreren davon sowie gegebenenfalls weiterer Polymere in einem Lösungsmittel, z. B. DMSO, Einbringen der Lösung in ein Fällmittel, z. B. Wasser, vorzugsweise bei einer Temperatur von 20° C bis 60° C, bei Bedarf Kühlen der Lösung auf eine Temperatur von minus 10° C bis plus 10° C und Abtrennen der dabei gebildeten Teilchen erfolgen.

Hierbei kann der Lösevorgang des als Ausgangsmaterial verwendeten Polyglucans bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen erfolgen.

Die Konzentration an linearem wasserunlöslichem Polyglucan inkl. ggfs. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren in dem Lösungsmittel kann je nach Bedarf in weiten Grenzen variieren. Vorzugsweise liegt sie in einem Bereich von 0,02 g/ml bis 1,0 g/ml, insbesondere von 0,05 g/ml bis 0,8 g/ml und besonders bevorzugt von 0,3 g/l bis 0,6 g/l.

Beispiele für Fällmittel sind Wasser, Dichlormethan, ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan, Gemische aus Wasser und Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, wobei Wasser sowie ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan besonders bevorzugt sind.

Vorzugsweise wird das Verhältnis Lösungsmittel zu Fällmittel in einem Bereich von 1 : 1000 bis 1 : 4 (Teil Lösungsmittel / Teile Fällmittel), vorzugsweise 1 : 100 bis 1 : 10 und insbesondere 1 : 70 bis 1 : 30, ausgewählt.

Im allgemeinen ist es dabei unerheblich, in welcher Reihenfolge das Lösungsmittel und das Fällmittel zusammengebracht werden, z.B. ob das Fällmittel zum Lösungsmittel oder umgekehrt gegeben wird. Wichtig ist jedoch, daß eine schnelle Durchmischung gewährleistet wird.

Der Fällprozeß kann relativ langsam bei tiefer Temperatur über Nacht durchgeführt werden.

Er kann durch Variation der Temperatur und des Fällmittels beeinflusst und gesteuert werden.

Falls gekühlt wird, sollte sichergestellt sein, daß das Gemisch aus Lösungsmittel und Fällmittel liquide bleibt und nicht erstarrt.

5 Durch Mitverwendung geeigneter Zusatzstoffe läßt sich auf die Eigenschaften der Mikropartikel wie Größe, Oberflächenstruktur, Porosität etc. sowie auf die Prozeßführung Einfluß nehmen.

Geeignete Zusatzstoffe sind z. B. oberflächenaktive Stoffe wie Natriumdodecylsulfat, N-Methylgluconamid, Polysorbate (z. B. Tween (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycolether, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere (z. B. Pluronic (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycolethersulfate, generell Alkylsulfate und Fettsäureglycolester, und Zucker wie z. B. Fructose, Saccharose, Glucose, wasserlösliche Cellulose oder heißwasserlösliches Poly-alpha-D-glucan wie z. B. native oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-glucane sowie stärkeanaloge Verbindungen.

15 Üblicherweise werden diese Zusatzstoffe dem Fällmittel zugesetzt. Die verwendete Menge hängt von dem jeweiligen Einzelfall sowie den erwünschten Partikeleigenschaften ab, wobei die Bestimmung der jeweils vorteilhaften Menge dem Fachmann geläufig ist.

20 Durch Zusatz von wasserlöslichen Cellulosederivaten zu dem Fällmittel lassen sich Mikropartikel mit besonders glatter Oberfläche erhalten, wobei die Tiefe der Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche der Mikropartikel im allgemeinen nicht mehr als 10 % des mittleren Durchmessers beträgt.

25 Beispiele von wasserlöslichen Cellulosederivaten sind Celluloseester und Celluloseether, deren Mischformen wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Carboxymethylcellulosen, Celluloseacetate, Cellulosebutyrate, Cellulosepropionate, Celluloseacetobutyrate, 30 Celluloseacetopropionate, Cellulosenitrate, Ethylcellulosen, Benzylcellulosen, Methylcellulosen etc.

Es können auch Mischungen von verschiedenen wasserlöslichen Cellulosederivaten eingesetzt werden.

Unter dem Begriff "wasserlösliche Cellulosederivate" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 9. Auflage, 1987) unter die Kategorie sehr leicht löslich bis schwer löslich fallen.

Die Konzentration des wasserlöslichen Cellulosederivats in dem Fällmittel ist nicht weiter kritisch. Die Obergrenze ergibt sich zwangsläufig aus der resultierenden Viskosität und damit der Verarbeitbarkeit der entstehenden Lösung.

Als vorteilhaft haben sich Konzentrationen von 2 g (Cellulosederivat)/l (Fällmittel) bis 150 g/l, vorzugsweise von 5 g/l bis 80 g/l und insbesondere 8 g/l bis 20 g/l, erwiesen. Der Anteil an besonders kleinen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 2 µm kann gesteigert werden, indem dem Fällmittel heißwasserlösliches Poly-alpha-D-glucan zugesetzt wird.

Es können hierfür dieselben Poly-alpha-D-glucanverbindungen eingesetzt werden wie sie auch im Zusammenhang mit dem linearen wasserunlöslichen Polyglucan genannt worden sind, soweit diese das Merkmal heißwasserlöslich erfüllen.

Bevorzugte Beispiele sind native oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-glucane sowie stärkeanaloge Verbindungen.

Unter stärkeanalogen Verbindungen werden Verbindungen verstanden, die aus Poly-alpha-D-glucanen bestehen, aber nicht-pflanzlichen Ursprungs sind. Ein Beispiel hierfür ist Glykogen oder Dextran.

Die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane können als Mischung aus einem linearen und einem verzweigten Anteil eingesetzt werden, wie sie z.B. in Stärke vorliegt. In diesem Fall sollte der Anteil an linearem Poly-alpha-D-glucan mehr als 15 Gew.%, vorzugsweise 50 bis 99,5 Gew.%, insbesondere 60 bis 90 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 65 bis 80 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge Poly-alpha-D-glucan im Fällmittel, betragen.

Sie können aber auch aus verzweigten Strukturen bestehen, wie sie z.B. im Amylopektin oder im Glykogen vorliegen.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet "heißwasserlöslich", daß die Poly-alpha-D-glucane bei Raumtemperatur im wesentlich unlöslich sind, wobei vorzugsweise der gleiche Maßstab wie für den Begriff "wasserunlöslich" in Zusammenhang mit linearen Polysacchariden gilt.

10 Unter dem Begriff "Lösung" bzw. "Löslichkeit" werden insbesondere auch Suspensionen bzw. die Ausbildung von Suspensionen verstanden wie sie bei der Lösung von Stärke auftreten.

15 Beispielsweise zeigen die erfindungsgemäß bevorzugten heißwasserlöslichen Stärken bei Raumtemperatur so gut wie keine Löslichkeit in Wasser, während die sogenannten kaltwasserlöslichen Stärken unter diesen Bedingungen leichter löslich sind.

20 Die heißwasserlöslichen Stärken sind insbesondere dadurch charakterisiert, daß sie bei Erhitzen unter Eigendruck, z.B. in einem Autoklaven, auf eine Temperatur im Bereich von etwa 100 bis etwa 160 °C Lösungen bilden, wobei die jeweilige Temperatur von der Art der Stärke abhängt.

25 Beispielsweise kann Kartoffelstärke bei ca. 100 °C bis zur völligen Auflösung gekocht werden, während Maisstärke eine Temperatur von ca. 125 °C erfordert.

Für das erfindungsgemäße Verfahren werden die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane dem Fällmittel vorzugsweise in maximaler Konzentration zugesetzt, d.h. es wird eine gesättigte Lösung hergestellt.

30 Weitere geeignete Bereiche sind von mehr als 0,001 Gew.% bis 10 Gew.%, bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% und insbesondere von 0,05 Gew.% bis 0,5 Gew.%, bezogen auf die eingesetzte Menge an Fällmittel.

Im Fall von thermoplastischen Polyglucanen können die Zusatzstoffe vorteilhafterweise als Weichmacher oder in Ergänzung der Weichmacher in die

thermoplastische Mischung eingemischt werden, so daß eine trockene Pulvermischung vorliegt, die dann zu den Mikropartikeln verarbeitet werden kann, wobei der Bildungsprozeß der Mikropartikel auch erst in der endgültigen Rezeptur unter Einmischung der thermoplastischen Polyglucane erfolgen kann.

5

Eine ausführliche Beschreibung der hier verwendeten Mikropartikel, ihrer Herstellung und der dafür einsetzbaren wasserunlöslichen linearen Polyglucane findet sich in den prioritätsälteren, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldungen der Anmelderin mit Aktenzeichen 197 37 481.6, 198 03 415.6, 198 16 070.4, 198 30 618.0, 198 27 978.7, 198 39 216.8, 198 39 214.1 und 198 39 212.5 auf die für die vorliegende Beschreibung bezug genommen wird.

10

Weiter zeichnen sich die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel durch eine hohe Biokompatibilität aus.

Für die Biokompatibilität der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel ist insbesondere der naturidentische Charakter der für die Herstellung verwendeten wasserunlöslichen linearen Polyglucane sowie von deren Abbauprodukten von hoher Bedeutung.

15

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Gewichtsprozentangaben für die Zusammensetzung der Mundpflegemittel auf das Gesamtgewicht des Mundpflegemittels.

20

Die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel können je nach Art und Anwendungsgebiet bis zu 90 Gew.-%, insbesondere bis zu 70 Gew.-%, vorzugsweise 2 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere 15 Gew.-% bis 45 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 Gew.-% bis 25 Gew.-% Mikropartikel, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung enthalten.

25

Im folgenden wird die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mundpflegemittel näher erläutert.

30

Der Rahmenaufbau einer Zahnpasta enthält im wesentlichen 15 – 60 Gew.-% Putzkörper, bis 40 Gew.-% Feuchthaltemittel, die das Austrocknen verhindern sollen, bis ca. 2 Gew.-% Bindemittel, welche die Viskosität und cremige Konsistenz des Stranges bedingen, bis ca. 0,2 Gew.-% Konservierungsmittel zur Verhütung der

bakteriellen Zersetzung insbesondere von Binde- und Feuchthaltemitteln, bis ca. 2,0 Gew.-% Tenside, und weitere Zusatzstoffe, wie Süßungsmittel (bis ca. 0,1 Gew.-%) zur Geschmacksverbesserung, Aromatisierungsmittel (bis ca. 1 Gew.-%) und spezielle Wirkstoffe.

5

Zahnpulver unterscheiden sich von den Zahncremes vor allem dadurch, daß sie keine Feuchthaltemittel enthalten, dafür kann ihr Putzkörperanteil bis zu 90 Gew.-% betragen.

10

Beispiele für Putzkörper, die neben den erfindungsgemäßen Mikropartikeln eingesetzt werden können, sind Aluminiumhydroxid, Kalziumcarbonat, Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kalziumhydrogenphosphat, Kieselsäure, Natrium-Aluminium-Silicate mit beispielsweise Zeolithstruktur ($\text{Na}_{12}(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12} \times 27 \text{H}_2\text{O}$), unlösliches Natriummetaphosphat (Na PO_3)_n und Hydroxylapatit.

15

Beispiele für Feuchthaltemittel sind Polyole, wie Glycerol, Propylenglycol, Sorbitol und Xylitol.

20

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt in dem erfindungsgemäßen Mundpflegemittel das Verhältnis Mikropartikel zu Feuchthaltemittel – soweit Feuchthaltemittel zugesetzt werden – 4 : 1 bis 1 : 4, vorzugsweise 3 : 1 bis 1 : 3 und insbesondere 2 : 1 bis 1 : 2.

25

Beispiele für Bindemittel sind neben den erfindungsgemäßen Mikropartikeln Cellulosederivate, Carageen und Kieselsäuren.

30

Beispiele für Konservierungsmittel sind 4-Hydroxybenzoesäureester oder Natriumbenzoat.

Beispiele für Süßungsmittel sind Saccharin, Natrium- und Kalziumcyclamat, Sorbit und andere Süßstoffe, die nicht kariogen sind.

Beispiele für Aromatisierungsmittel sind Pfefferminzöl, Kraußminzeöl, Wintergrünöl, Myrrhe sowie insbesondere für Kinderzahnpasten Fruchtaromen.

Spezielle Wirkstoffe können zum Beispiel Fluorverbindungen für die Kariesprophylaxe sein, wie Natriumfluorophosphat, Alkalifluoride, Zinkfluorid und Quarz ammoniumfluoride. Weiter können Wirkstoffe zur Pflege des entzündeten Zahnfleisches zugegeben werden, wie Azulen, Allantonin und Bisabolol, sowie Pflanzenextrakte (Kamille, Myrrhe etc.)

Zur Verminderung der Empfindlichkeit können Strontiumsalze, Kaliumnitrate und Citrate zugesetzt werden.

Soweit die Zahnpasta oder das Zahnpulver gegen farbige Belege und Flecken auf den Zähnen wirken soll, können sie einen besonders hohen Abrasivanteil enthalten.

Eine Weißung der Zahnpasta wird durch die erfindungsgemäßen Mikropartikel selbst oder bei Bedarf, wenn zum Beispiel die Mikropartikel nur in geringen Mengen zugesetzt werden, um beispielsweise als Träger für Wirkstoffe zu wirken, durch Zusatz von Titandioxid bewirkt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Mundpflegemittel ein Mundwasser sein. Allgemein dienen Mundwässer weniger der Reinigung der Zähne und der Mundhöhle, sondern vielmehr der Erfrischung und Maskierung von Mundgeruch. In erfindungsgemäßen Mundwässern dienen daher die Mikropartikel vorzugsweise als Trägermaterial für Zusätze wie Aromastoffe, Süßstoffe und spezielle pflegende Wirkstoffe.

Mundwässer enthalten im wesentlichen 20 : 1 bis etwa 2 : 1 einer Wasser-Ethyl-Alkohol-Lösung und weitere Zusätze wie Aromen, Süßungsmittel, Feuchthaltemittel und Tenside, wie sie zum Beispiel vorstehend beschrieben worden sind.

Beispiele für Tenside sind Natriumlaurylsulfat, Natriumlauroylsarcosinat, medizinische Salze, Palmkernfettsäuretaurid, Natriumlaurylsulfoacetat, Kokosfettsäuremonoglyceridsulfonat und Betaine.

Der Rahmenaufbau eines Mundwassers enthält üblicherweise von etwa 5 Gew.-% bis etwa 60 Gew.-% Ethylalkohol, bis etwa 20 Gew.-% eines Feuchthaltemittels, bis

etwa 2,0 Gew.-% eines Dispergierhilfsmittels, bis etwa 0,5 Gew.-% Süßstoff, bis etwa 0,3 Gew.-% Aromastoff und der Rest Wasser.

Aufgrund der guten Dispergierbarkeit der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel eignen sich die erfindungsgemäßen Mundwässer besonders gut auch für die Anwendung als Mundspray in Druckgaspackungen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel Pastillen und Kaugummi für die Mundhygiene sein.

Pastillen dienen insbesondere der Vermittlung eines frischen Mundgeruchs. In diesem Fall können die Mikropartikel als Tablettenbindemittel eingesetzt werden und zudem als Trägermaterial für Zusätze, wie Aromen etc., wirken.

Kaugummi für die Mundpflege dienen insbesondere der schnellen Reinigung, soweit eine Reinigung mit der Zahnbürste nicht möglich ist, zum Beispiel unterwegs, und gleichzeitig zur Kaschierung von Mundgeruch. In diesem Fall können die Mikropartikel insbesondere als Putzmittel wirken und als Trägermaterial für Zusätze, wie Aromastoffe und weitere Zusätze, wie sie in derartigen Kaugummi üblich sind. Kaugummi enthalten üblicherweise Homo- und Copolymere, wie Polyethylether, Polyvinylisobutylether, Polyisobutylen, Polyvinylacetate und andere.

Ein weiteres Anwendungsgebiet für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel ist die Gebiß- und Prothesenpflege. Mittel hierfür werden im folgenden als „Gebißreiniger“ zusammengefaßt. Gebißreiniger sind üblicherweise Brausetabletten und Pulver zum Auflösen in Wasser. Sie enthalten üblicherweise Tenside, Komplexbildner, Perverbindungen, Mittel zur Einstellung des Ph-Wertes, Kohlendioxidabspalter und weitere Zusätze, wie zum Beispiel Enzyme, die durch Eiweißspaltung die Reinigung fördern.

Bei der Anwendung in Gebißreiniger können die Mikropartikel insbesondere als Träger von Wirkstoffen wirken, die diese allmählich freisetzen. Dies ist von besonderer Bedeutung für Langzeitreinigungsprodukte, in denen das Gebiß oder die Prothese mehrere Stunden, zum Beispiel über Nacht, verbleiben müssen.

Es versteht sich, daß für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel auch weitere Bestandteile und Formulierungen verwendet werden können, wie sie zahlreich in der Literatur beschrieben sind. Beispielsweise wird in diesem Zusammenhang auf die Monographie „Kosmetik, Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel“, herausgegeben von Wilfried Umbach, Seiten 181 bis 223, (1988) Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, und „Kosmetische Mittel zur Zahn- und Mundpflege“ in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Seiten 191 bis 197, verwiesen.

In diesen Literaturstellen sind weitere Beispiele für die vorstehend genannten Komponenten von Mundpflegemitteln sowie Rezepturbeispiele gegeben, wie sie prinzipielle auch für die vorliegende Erfindung angewendet werden können.

Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand einzelner Ausführungsbeispiele beschrieben, wobei diese Beispiele der Veranschaulichung der Erfindung dienen sollen und die vorliegende Erfindung nicht beschränken.

Beispiel 1

In-vitro-Produktion eines linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- α -D-glucan in einem biokatalytischen Prozeß mit Amylosucrase.

In ein sterilisiertes (Dampfsterilisation) 25 l-Gefäß werden 15 l einer 20 %-igen Saccharose Lösung gegeben. 120 ml des Enzymextrakts, Amylosucrase enthaltend, wird in einer Portion zugegeben. Die Enzymaktivität beträgt in diesem Experiment 20 units (1 unit = 1 μ mol Saccharose \times min⁻¹ \times mg Enzym). Die Apparatur wird mit einem ebenfalls sterilisierten KPG-Rührer versehen. Das Gefäß wird verschlossen, bei 39° C aufbewahrt und gerührt. Bereits nach einer Zeit von wenigen Stunden bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wird nach einer Zeitdauer von 54 Stunden beendet. Der Niederschlag wird abfiltriert und zur Abtrennung niedermolekularer Zucker zweimal mit Wasser gewaschen. Der im Filter verbleibende Rückstand wird bei 38° C im Trockenschrank unter Anlegung eines Vakuums mit Hilfe einer Membranpumpe (Firma Vacuubrand GmbH & Co., CVC 2) getrocknet. Die Masse beträgt 893 g (Ausbeute 59 %). (Molekulargewichte: M_w =

9.000 g/mol; $M_n = 4.400$ g/mol; $M_w/M_n = 2,05$; GPC, Lösungsmittel DMSO, Eichung mit Pullulanstandards).

Beispiel 2

5 Herstellung von Mikropartikeln aus Poly-1,4- α -D-glucan

200 g Poly-1,4- α -D-glucan werden in etwa 1 l Dimethylsulfoxid (DMSO, p. a. von Ridel-de-Haen) bei 50° C innerhalb schnell gelöst. Die Lösung wird in 8 l bidestilliertem Wasser unter Rühren durch einen Tropftrichter langsam
10 hinzugegeben. Der Ansatz wird über Nacht 4° C gelagert. Die feine Suspension der Partikel wird durch Dekantierung abgetrennt. Der Bodensatz wird aufgeschlämmt und zentrifugiert (Ultrazentrifuge RC5C: je 5 Minuten bei 5.000 Umdrehungen pro Minute). Der feste Rückstand wird insgesamt drei Mal mit bidestilliertem Wasser
15 aufgeschlämmt und zentrifugiert. Die Feststoffe werden gesammelt und die noch feuchte Suspension von ca. 1000 ml gefriergetrocknet (Christ Delta 1-24 KD). Es werden 176 g weißer Feststoff isoliert (Ausbeute 88 %). Die Oberfläche der Partikel ist sphärischer Gestalt. Die Partikeldurchmesser liegen in der Mehrheit im Bereich von 2-3 μ m. Die spezifische Oberfläche beträgt 3,75 m²/g (Methode: Sorptomatic 1990 (Fa. Fisons Instruments)).
20

Beispiel 3

500 mg Poly-1,4- α -D-glucan werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70° C gelöst. Die DMSO-Lösung wird in 100 ml
 5 bidestilliertem Wasser unter Rühren eingetropft und die Lösung über Nacht bei 5° C aufbewahrt. Die feine milchige Suspension wird für 15 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Der Bodensatz wird mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Der Vorgang wird noch zwei Mal wiederholt. Die Suspension wird im Anschluß
 10 gefriergetrocknet. Es werden 311 mg weißer Poly-1,4- α -D-glucanpartikel erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 62 % farbloser Mikropartikel.

Beispiel 4

Herstellung von Zahnpasten unter Verwendung der Mikropartikel nach Beispiel 2

15 Zwei Zahnpasten mit der Zusammensetzung gemäß der folgenden Tabelle wurden bewertet.

Beide Zahnpasten zeigten ausgezeichnete Putzergebnisse, veränderten auch nach längerer Öffnungszeit ihre Konsistenz nicht und wurden bei einer subjektiven
 20 Bewertung durch Testpersonen in bezug auf ihre sensorische Eigenschaften, z.B. Anfühlen beim Zähneputzen, sehr positiv bewertet.

Komponente	Gehalt (Gew.%)	
	Beispiel a	Beispiel b
25 Carboxymethylcellulose	1,5	1,5
Glycerin	40,0	30,0
Titandioxid	2,0	2,0
Calciumcarbonat	5,0	7,5
Natriumdodecylsulfat	1,0	1,0
30 (SDS)		
Mikropartikel	20,0	17,5
Rest Wasser		

Patentansprüche

1. Mundpflegemittel, die als wesentlichen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthalten, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
2. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die sphärische Mikropartikel einen mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 µm haben.
3. Mundpflegemittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche maximal 20 % des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.
4. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel in dem Mundpflegemittel in einer Menge von bis zu 90 Gew. % enthalten sind, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mundpflegemittels.
5. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan Poly-1,4- α -D-glucan und/oder Poly-1,3- β -D-glucan, insbesondere Poly-1,4- α -D-glucan, ist.
6. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche lineare Polyglucan nach einer biotechnischen Methode erhalten worden ist.
7. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan biokatalytisch erzeugt worden ist.
8. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an wasserunlöslichen linearen Polyglucan in

den Mikropartikeln mindestens 70 % beträgt, bezogen auf den Gesamtgehalt an Polyglucan inkl. gegebenenfalls verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren.

- 5 9. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel zu 100 % aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
- 10 10. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mundpflegemittel ausgewählt ist unter Mundwässer, Mundpulver, Mundpillen, Mundsprays, Gebiß-, Prothesen und Zahnpflegemittel und Plaquefärbetabletten.
- 15 11. Mundpflegemittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Zahnpflegemittel ausgewählt ist unter Zahnpasten, Zahngelen, Zahnreinigungspulver Kaugummi.
12. Verwendung von Mikropartikeln, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen, in Zahnpflegemitteln.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT IM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1998/F143PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/09296	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/12/1998
Anmelder AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO KG et al		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSZUSTANDES
 IPK 7 A61K7/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE 198 39 216 C (AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES) 20. Januar 2000 (2000-01-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
A	GB 2 247 242 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KENKYUJO) 26. Februar 1992 (1992-02-26) das ganze Dokument	1-12
A,P	WO 99 11695 A (AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES) 11. März 1999 (1999-03-11) das ganze Dokument & DE 197 37 481 A in der Anmeldung erwähnt	1-12
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. März 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/04/2000

 Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, J.P.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 01091 A (TNO) 20. Januar 1994 (1994-01-20) das ganze Dokument	1-12
A	US 5 486 507 A (WHISTLER) 23. Januar 1996 (1996-01-23) das ganze Dokument	1-12
A	GB 2 286 530 A (CIBA-GEIGY) 23. August 1995 (1995-08-23) das ganze Dokument	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P 99/09296

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19839216	C	20-01-2000	WO 0012590 A	09-03-2000
GB 2247242	A	26-02-1992	JP 2926434 B	28-07-1999
			JP 4085301 A	18-03-1992
WO 9911695	A	11-03-1999	DE 19737481 A	04-03-1999
			AU 9532798 A	22-03-1999
WO 9401091	A	20-01-1994	NL 9201196 A	01-02-1994
			AT 145821 T	15-12-1996
			AU 677591 B	01-05-1997
			AU 4589293 A	31-01-1994
			CA 2139493 A	20-01-1994
			DE 69306390 D	16-01-1997
			DE 69306390 T	05-06-1997
			DK 648115 T	02-06-1997
			EP 0648115 A	19-04-1995
			ES 2096934 T	16-03-1997
			GR 3022646 T	31-05-1997
			JP 7508532 T	21-09-1995
			US 5629018 A	13-05-1997
US 5486507	A	23-01-1996	CA 2180856 A	20-07-1995
			CN 1146773 A	02-04-1997
			EP 0739358 A	30-10-1996
			JP 9511531 T	18-11-1997
			WO 9519376 A	20-07-1995
			US 5726161 A	10-03-1998
			US 5670490 A	23-09-1997
GB 2286530	A	23-08-1995	AU 686327 B	05-02-1998
			AU 1664995 A	04-09-1995
			BR 9506829 A	30-09-1997
			WO 9522310 A	24-08-1995
			EP 0746307 A	11-12-1996
			JP 9508909 T	09-09-1997
			NZ 279497 A	24-10-1997
			US 5814341 A	29-09-1998
			ZA 9501320 A	18-08-1995